

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平5-255088

(43)公開日 平成5年(1993)10月5日

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44	A C L	7252-4C		
9/28	C	7329-4C		
47/04	Z	7433-4C		
47/16	J	7433-4C		
// (A 6 1 K 31/44				

審査請求 未請求 請求項の数7(全17頁) 最終頁に続く

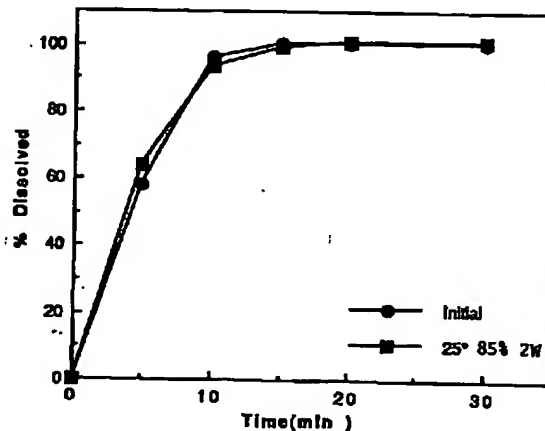
(21)出願番号	特願平4-273736	(71)出願人	000006725 吉富製薬株式会社 大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(22)出願日	平成4年(1992)9月17日	(72)発明者	大石 直寛 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社中央研究所内
(31)優先権主張番号	特願平3-318337	(72)発明者	柴田 祀行 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社中央研究所内
(32)優先日	平3(1991)11月5日	(72)発明者	池田 国樹 福岡県築上郡吉富町大字小祝955番地 吉 富製薬株式会社中央研究所内
(33)優先権主張国	日本(J P)	(74)代理人	弁理士 高宮城 勝

(54)【発明の名称】 抗潰瘍剤含有製剤

(57)【要約】

【構成】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物を含む核部分に1~2層のアンダーコート層を被覆し、さらにその上に腸溶性コーティング剤を被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコート層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、または前記化合物と緩衝剤を配合させてなることを特徴とする腸溶製剤。

【効果】 長期にわたって着色しないなど、保存安定性が極めて良好で、かつ過酷な条件下における長期保存下においても、溶出性が悪化しない安定な抗潰瘍剤含有製剤が得られる。



1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物を含む核部分に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらにその上に腸溶性コーティング層を被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を配合させることを特徴とする安定性および溶出性が改善された腸溶製剤。

【請求項2】 核部分における2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物が0.1~20重量部であることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項3】 アンダーコーティング層における水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物の配合量が核部分100重量部に対して0.01~10重量部であることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項4】 アンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物とタルクを配合することを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項5】 抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物を含む核部分の上に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらにその上に腸溶性コーティング層を被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に安定化剤として水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物と緩衝剤を配合させることを特徴とする安定性および溶出性が改善された腸溶製剤。

【請求項6】 2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物が0.1~20重量部、緩衝剤が0.01~2重量部であることを特徴とする請求項5記載の製剤。

【請求項7】 緩衝剤が酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ポリリン酸カリウム、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、リン酸三ナトリウムまたはリン酸三カリウムである請求項5記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は安定性および溶出性が改善された抗潰瘍剤含有製剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】 $H^+ - K^+ ATPase$ 阻害作用を有する2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物(以下、単にベンズイミダゾール系化合物と称することもある)

2

る)は胃酸分泌を強力に抑制する消化性潰瘍治療剤として有用である。その作用は強力かつ持続的であるため、シメチジン等のヒスタミン H_2 受容体拮抗剤に変わる次世代の消化性潰瘍治療剤として注目されている。特に、特開昭54-141783号公報、特開昭61-50978号公報、特開平1-6270号公報等に記載されたベンズイミダゾール系化合物の胃酸分泌抑制作用は強力であり、臨床上の有用性が確認されている。

【0003】しかしながら、これらベンズイミダゾール系化合物の安定性は悪く、固体状態では温度、湿度、光に対して不安定で、また酸性から中性域の水溶液中では、速やかに分解し、著しく着色する。また、錠剤、細粒剤、顆粒剤、カプセル剤、散剤などの製剤では製剤処方中の他成分に影響されて不安定になり、経日的な含量低下、着色変化が生じる。さらに、これらの製剤のうち錠剤、顆粒剤にコーティングを施す場合には、腸溶性基剤(セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタクリル酸・アクリル酸共重合体など)との配合性も悪く含量低下、着色を生じる。このようにベンズイミダゾール系化合物の経口用製剤を製造するには、他成分の配合および腸溶剤のコーティングが必要であるにもかかわらず、前記のように安定性に悪影響をおよぼすため、製剤化が困難であった。したがって、これらの化合物を経口投与形態に製剤化するに当たっては、これらを適切に安定化させる必要がある。

【0004】これまでに、抗潰瘍作用を有するベンズイミダゾール系化合物の安定な製剤を得るために、ベンズイミダゾール系化合物に安定化剤としてマグネシウムおよび/またはカルシウムの塩基性無機塩(重質炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、水酸化カルシウムなど)を均一に接触させる方法が知られている(特公平3-38247号公報)。特公平3-38247号公報によると、保存下での製剤の外観と含量(残存率)の変化が測定され、外観変化もなく、含量も安定であったことが報告されている。しかし、本発明者らがその公報に記載の方法に準じてオメプラゾールの腸溶性錠剤を製造し、安定性試験を行ったところ、腸溶性コーティング剤の影響により、着色および含量低下が著しく、十分に安定な製剤は得られないことを確認した。また、特開昭62-283964号公報により、ベンズイミダゾール誘導体に対して5重量%以上の塩基性物質(アルカリ金属、アルカリ土類金属、もしくはアルミニウムからなる群より選ばれる金属の水酸化物もしくはは無機弱酸との塩)を含む組成物が開示され、また保存安定性の結果(残存量)が報告されているが、これに腸溶性コーティング剤を被覆した場合、安定な腸溶性製剤が得られないことは上記と同様に明らかである。

【0005】一方、これらの問題点を解決した新規製剤

3

として特開昭62-258320号公報により、①活性成分を含む核部分、②その上に1層以上からなる中間被覆層、および③腸溶皮膜の3層からなる経口医薬製剤において、核部分にアルカリ化合物（酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムなど）、かつ中間被覆層にpH緩衝性アルカリ化合物〔酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムまたは複合物質（ $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ または $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ 、 n は2未満の非整数である）〕を含有させてなる腸溶性の内服用新規医薬製剤が開示されている。この製剤は核部分にアルカリ化合物を含有させ、さらに、核部分と腸溶皮膜の間にpH緩衝性アルカリ化合物を含む中間被覆層を有していることに特徴がある。本出願人はこの中から最もよいアルカリ化合物として水酸化マグネシウムを、中間層のpH緩衝性アルカリ化合物として合成ヒドロタルサイトを選択して、安定なオメプラゾール製剤を製造販売している。しかしながら、この錠剤においては、第1中間被覆層、第2中間被覆層の製造過程でその皮膜形成性が悪く、部分的に剥離が生じたり、また脆さのために製造中の衝撃で皮膜が欠損し、当該中間被覆層の不完全なものが混在することが生じた。その結果、腸溶皮膜が核錠に直接接触して、部分的に褐変した不良錠が混入するという問題が生じた。さらに、該製剤は高温高湿下で保存すると錠剤の崩壊遅延、溶出悪化をきたすという問題点も有していた。従って、このように安定性が改良された製剤ではあるが、その製造工程中では不良品が出やすく、また流通過程においては厳密な防湿包装が施されているのが現状であり、経済的にも好ましくない。以上の点から、良好な保存安定性はもちろん、製造時におけるコーティング工程が円滑に行え、かつ耐湿性、溶出性の点においてもすぐれた特性を有する製剤の開発が希求されている。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、このような事情に鑑み、抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物のより有用な製剤を開発することを目的として、種々の物質を用いて鋭意研究を行ったところ、安定化剤として水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を、さらに、それに緩衝剤を配合することによって、上記課題が解決できることを見出し、本発明を完成させるに至った。

【0007】すなわち、本発明は、(1)抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物を含む核部分に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらに、その上に腸溶性コーティングを被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を配合させることを特徴とする安定性および溶出性が改善された腸溶製剤、および(2)抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベ

4

ンズイミダゾール系化合物を含む核部分に1~2層のアンダーコーティング層を被覆し、さらに、その上に腸溶性コーティングを被覆してなる腸溶製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に安定化剤として水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物および緩衝剤を配合させることを特徴とする腸溶製剤に関する。

【0008】本発明において、抗潰瘍作用を有する酸に不安定な2-〔(2-ピリジル)メチルスルフィニル〕ベンズイミダゾール系化合物は、具体的には前記各公開公報等に記載された化合物であって、たとえばオメプラゾール（5-メトキシ-2-〔(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチル〕スルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール）、ランソプラゾール（2-〔(3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-2-ピリジル)メチル〕スルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール）、2-〔(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール、2-〔(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール、6-メチル-2-〔(3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール-5-カルボン酸メチル、5-メチル-2-〔(3,5-ジメチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール、2-〔(4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-5-トリフルオロメチル-1H-ベンズイミダゾール、2-〔(4-メトキシ-3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-5-トリフルオロメチル-1H-ベンズイミダゾール、2-〔(5-エチル-4-フェノキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-5-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール、5-メトキシ-2-〔(4-フェノキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール、2-〔(3-メチル-4-(2-(N-ベンジル-N-メチルアミノ)エトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール、2-〔(3-メチル-4-(2-モルホリノエトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾールまたは2-〔(3-メチル-4-(2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-2-イル)エトキシ)-2-ピリジル)メチルスルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール等があげられ、有効成分として前記化合物を核部分に1~50mg、好ましくは5~30mgを含有させる。

【0009】核部分における水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物の配合量は、ベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して0.1~20重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。上記安定化剤は製薬上汎用されている添加剤、たとえば乳

5

糖、マンニット、トウモロコシデンアン、結晶セルロース等の賦形剤、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルスターチナトリウム（商品名：エクスポタブ、木村産業）、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤、ラウリル硫酸ナトリウム、ツィーン80（商品名）等の界面活性剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤などと共に添加することができる。崩壊剤としては、カルボキシメチルスターチナトリウムが望ましい。

【0010】本発明の安定化剤である水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物は水に非常に難溶性であるため、湿式造粒時においてベンズイミダゾール系化合物または各種賦形剤、糊料、滑沢剤などの製剤加工原料の液性（pH）の影響を受けてベンズイミダゾール系化合物の安定化が不十分な場合は、水溶性の緩衝剤を併用することによりその安定性を向上させることができる。緩衝剤としては酒石酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、ポリリン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、ピロリン酸ナトリウム、ピロリン酸カリウム、リン酸水素二ナトリウム、リン酸三ナトリウムまたはリン酸三ナトリウムが挙げられる。また、その配合量はベンズイミダゾール系化合物1重量部に対して、緩衝剤0.01～2重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。

【0011】本発明による製剤の核部分はベンズイミダゾール系化合物、安定化剤である水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、または前記化合物と緩衝剤、さらに必要により上記の添加剤を加えて均一に混和することによって得られるが、その混和方法は、たとえば予めベンズイミダゾール系化合物に安定化剤を混和したものに添加剤を混和してもよいし、ベンズイミダゾール系化合物と添加剤を混和したものに安定化剤を添加してもよい。得られた混合物を湿式造粒法により粉粒体とし、次いで打錠して錠剤用の基錠が得られる。あるいは混合物を湿式練合したのち押出し造粒機を用いて造粒し、次いでマルメライザー（富士パウダル製）により顆粒剤用の核顆粒とすることができる。

【0012】このようにして得られた核部分（基錠、核顆粒）上に1～2層のアンダーコーティング層を被覆し、アンダーコーティング層中に安定化剤として水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、または前記化合物と緩衝剤を配合させることができる。アンダーコーティング用剤としてはポリマー、好ましくはヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ゼラチン等から選ばれる製薬上許容されうる水溶性ポリマー、または白糖、マンニット、乳糖などの糖が用いられ、他にタルク、酸化チタン、軽質無水ケイ酸などの添加物も添加することが

6

できる。アンダーコーティング層は2層からなることが好ましく、核部分に近い側のアンダーコーティング層が水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、ポリマーまたは糖、およびタルク等の添加物からなり、腸溶被膜に近い側のアンダーコーティング層がポリマーまたは糖、および必要に応じてタルク等の添加物からなることがより好ましい。アンダーコーティング層における安定化剤の配合量は核部分100重量部に対して0.01～10重量部が望ましい範囲であるが、これに限定されるものではない。

【0013】このようにして得られた製剤中間品に腸溶性コーティングを被覆することによって腸溶製剤とすることができる。腸溶性コーティングとしては、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体（商品名：オイドラギット）等が用いられ、可塑性、つや出し剤なども添加できる。

【0014】以上のように、核部分、アンダーコーティング層および腸溶性コーティング層の3層からなる製剤において、核部分および/またはアンダーコーティング層に制酸剤である水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を配合させることが重要であり、いずれの構成要件を欠いても目的とする製剤は得られない。すなわち、核部分に多孔性の水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を含有させることによって親水性が増加し、核部分の崩壊性が高まり、その結果、高温、加湿下の過酷条件下で長期間保存しても、溶出性の悪化は生じない。特開昭62-258320号公報の製剤のアンダーコーティング層に核部分に配合した水酸化マグネシウムを添加すると、腸溶剤コーティング層に悪影響を及ぼす。それを回避するために、その発明の最もよい製剤ではアンダーコーティング層に合成ヒドロタルサイトを用いている。一方、本願発明ではアンダーコーティング層中に核部分に配合した水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を添加する。そうすると、アンダーコーティング用剤（ヒドロキシプロピルメチルセルロースなど）による膜の形成性は合成ヒドロタルサイトなどの他のpH緩衝性アルカリ化合物を添加する場合に比較して良好である。また、この水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物およびタルクを添加することによって、アンダーコーティングの製造過程での滑りがよくなり、衝撃が少なくなることによって、膜の欠損発生が抑制され、その結果、褐変不良錠が生じなくなる。なお、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物は酸に対して強い中和作用を有するため、核部分に対する腸溶性コーティング剤の影響を完全に抑えることを可能にする。

【0015】以上のようにして、経口投与に適した剤形である腸溶性の錠剤、顆粒剤を得ることができ、また顆

10

20

30

40

50

7

粒剤をカプセルに充填してカプセル剤とすることができる。このようにして得られた製剤は、次のような特徴を有する。

(1) 過酷条件下に長期間保存しても外観上、全く悪化がみられず、ベンズイミダゾール系化合物含量の低下もほとんどない。

(2) 高温加湿下においても崩壊性がよく、溶出性の悪化は起こらない。

(3) アンダーコーティング層の皮膜形成性にすぐれる。従って、製造工程における不良品が少なくなり、コスト低減につながる。

(4) 製品の包装を軽減できる。また、薬局等での開封後の安定性をより長く保証できるようになる。

【0016】本発明の製剤はすぐれた胃酸分泌抑制作用、抗潰瘍作用を有し、ヒトを含む哺乳動物の消化器潰瘍等の治療に用いることができる。

【0017】

【実施例】以下に、参考例、実施例および実験例をあげて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【0018】参考例1

基錠における安定化剤として水酸化マグネシウムを、ア*

オメプラゾール	5.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	5.0mg
結晶セルロース	4.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5mg
マンニト	56.5mg

計

75.0mg

【0020】得られた核顆粒に下記組成のコーティングを施し、腸溶性の顆粒を得た。アンダーコーティング

※℃、排気温度45℃で行い、腸溶コーティングは給気温度65℃、排気温度40℃でコーティングを行った。

1、2は流動噴霧乾燥機（大川原製）中で給気温度75※

核顆粒	75.5mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	1.5mg
タルク	0.5mg
精製水	(64.5mg)

計

5.5mg

アンダーコーティング2

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5mg
酸化チタン	2.5mg
タルク	0.5mg
精製水	(64.5mg)

計

6.5mg

腸溶コーティング

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10.7mg
------------------------	--------

8

*アンダーコーティング層における安定化剤として合成ヒドロタルサイトをを用いた腸溶性錠剤を、特開昭62-258320号公報に記載の方法に準じて、次のようにして製造した。錠剤135mg当たりオメプラゾール20mgおよびアルカリ化合物として水酸化マグネシウムを含有する錠剤をロータリー式打錠機により製造した。このようにして得た錠剤（基錠）を、合成ヒドロタルサイト0.3mg含有するヒドロキシプロピルメチルセルロースからなるアンダーコーティング液により第一層アンダーコーティング、その上にヒドロキシプロピルメチルセルロースのみからなるアンダーコーティング液により第二層アンダーコーティングを施し、次いでヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートからなる腸溶コーティング液により腸溶コーティングを行い、腸溶錠剤を得た。

【0019】実施例1

下記組成物を練合機に取り、約20分間混合した後、適量の精製水を加えて練合し、押出し造粒機（スクリーン径1.0mm）で造粒した後、マルメライザー（富士パウダル製）で球状の顆粒を得る。この顆粒を流動乾燥機中で給気温度50℃で30分間乾燥し、篩を用いて14～24メッシュの核顆粒を得た。

9	10
セタノール	0.5mg
タルク	1.8mg
メチレンクロライド	(33.0mg)
エタノール	(86.0mg)
精製水	(33.0mg)

計 13.0mg

【0021】実施例2

下記組成のうちオメガラゾール、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、乳糖、カルボキシメチルスターチナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびヒドロキシプロピルメチルセルロースを均一に混合し、それ*

*に適量の精製水を加えて、練合を行った後、流動乾燥機中、給気温度50℃で30分間乾燥した。乾燥した造粒末を24メッシュの篩で整粒し、ステアリン酸マグネシウムを加え混合後、ロータリー式打錠機で1錠当たり135mgの錠剤（基錠）を製造した。

オメガラゾール	20.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	15.0mg
乳糖	91.2mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	7.5mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

計 135.0mg

【0022】得られた錠剤（基錠）に下記組成のコーティングを施して、腸溶錠を得た。アンダーコーティング1、2はハイコーター（フロイント産業製）を用い、給※

※気温度70℃、排気温度40℃、パン回転数15rpmでコーティングを施した。腸溶コーティングは給気温度55℃、排気温度37℃でコーティングを行った。

基錠	135.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.2mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0.3mg
タルク	0.1mg
精製水	(23.0mg)

計 1.6mg

アンダーコーティング2

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.1mg
酸化チタン	1.0mg
タルク	0.1mg
精製水	(56.0mg)

計 4.1mg

腸溶コーティング

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.9mg
セタノール	0.1mg
タルク	0.2mg
エタノール	(35.0mg)
精製水	(10.0mg)

計 3.2mg

合 計

144.0mg

【0023】実験例1

★50★参考例1と本発明の処方である実施例2で得られた腸溶

11

12

性の錠剤について、製剤特性および保存安定性を調べたところ、表1、表2に示すように、両者に差はみられなかった。

*【0024】
【表1】

表1 製剤特性

	参考例1	実施例2
重量(mg)	143.0	144.0
直径(mm)	7.13	7.13
厚さ(mm)	3.23	3.24
硬度(kp)	13.0	14.0
崩壊(日局12)		
第1液(2時間後の耐性)	適合	適合
第2液	4.7分	5.8分
溶出(第2液、パドル法、100rpm)		
10分	89.3%	96%
20分	100.4%	100.3%
耐1液性(第1液、パドル法、100rpm)		
2時間後の主薬残存率	99.8%	99.9%

【0025】

※ ※【表2】
表2 安定性

保存条件	参考例1		実施例2	
	外観	含量(%)	外観	含量(%)
初期	白色	99.7	白色	99.7
40℃、1ヶ月	白色	99.3	白色	99.6
40℃、2ヶ月	白色	100.0	白色	99.5
60℃、2週間	白色	99.3	白色	99.5
60℃、1ヶ月	白色	99.5	白色	99.2
40℃、75%RH、2週間	白色	99.3	白色	99.5
40℃、75%RH、1ヶ月	白色	99.3	白色	99.3

【0026】実験例2

参考例1および実施例2で得られたオメプラゾールの腸溶錠について、25℃、85%および40℃、82%RH(相対湿度)の条件下でそれぞれ2週間保存した後の日本薬局方第2液(pH約6.8)における溶出率を測定した。その結果を図1～図4に示す。図1、図3から明らかなように、参考例1の腸溶錠は25℃、85%(図1)および40℃、82%RH(図3)保存下で、★

基錠

★著しい溶出性の悪化がみられた。一方、図2、図4から明らかなように、実施例2の腸溶錠では25℃、85%(図2)および40℃、82%RH(図4)の2週間保存下でも溶出性の悪化は認められなかった。

【0027】参考例2

下記組成からなるランソプラゾールの腸溶錠を参考例1の方法に準じて製造する。

13	14
ランソプラゾール	20.0mg
水酸化マグネシウム	10.0mg
乳糖	73.5mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	5.0mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.8mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
計	110.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0mg
合成ヒドロタルサイト	0.2mg
タルク	0.1mg
精製水	(20.0mg)
計	1.3mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.6mg
酸化チタン	0.8mg
タルク	0.1mg
精製水	(45.0mg)
計	3.5mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.5mg
セタノール	0.1mg
タルク	0.1mg
エタノール	(30.0mg)
精製水	(8.5mg)
計	2.7mg
合計	117.5mg

【0028】参考例3

下記組成からなる2-[(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベ*

*ンズイミダゾール(化合物1と称する)の腸溶錠を参考例1の方法に準じて製造する。

基錠

化合物1	20.0mg
水酸化マグネシウム	20.0mg
乳糖	31.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.7mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg

計	80.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.8mg
合成ヒドロタルサイト	0.15mg
タルク	0.05mg
精製水	(20.0mg)

15	16
計	1.0mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.4mg
タルク	0.1mg
精製水	(45.0mg)
計	2.5mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.0mg
セタノール	0.8mg
タルク	0.7mg
エタノール	(30.0mg)
精製水	(8.5mg)
計	3.5mg
合 計	87.0mg

【0029】化合物1に代えて2-〔〔4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル〕メチル
スルフィニル〕-1H-ベンズイミダゾール(化合物2)を用いた腸溶錠も同様に製造する。 * 【0030】実施例3
20 下記組成からなるランソプラゾールの腸溶錠を実施例2の方法に準じて製造する。

基錠

ランソプラゾール	20.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	10.0mg
乳糖	73.5mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	5.0mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.2mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.8mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
計	110.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0.2mg
タルク	0.1mg
精製水	(20.0mg)
計	1.3mg
アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.6mg
酸化チタン	0.8mg
タルク	0.1mg
精製水	(45.0mg)
計	3.5mg
腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.5mg
セタノール	0.1mg
タルク	0.1mg

17	18
エタノール	(30.0mg)
精製水	(8.5mg)
計	2.7mg

合 計

117.5mg

【0031】実施例4

下記組成からなる2-〔(3,5-ジメチル-4-メトキシ-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベ*

*ンズイミダゾール(化合物1)の腸溶錠を実施例2の方法に準じて製造する。

基錠

化合物1	20.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	20.0mg
乳糖	31.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	8.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.7mg
ステアリン酸マグネシウム	0.3mg

計

80.0mg

アンダーコーティング1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	0.8mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0.15mg
タルク	0.05mg
精製水	(20.0mg)

計

1.0mg

アンダーコーティング2

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2.4mg
タルク	0.1mg
精製水	(45.0mg)

計

2.5mg

腸溶コーティング

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.0mg
セタノール	0.8mg
タルク	0.7mg
エタノール	(30.0mg)
精製水	(8.5mg)

計

3.5mg

合 計

87.0mg

【0032】化合物1に代えて2-〔(4-(3-メトキシプロポキシ)-3-メチル-2-ピリジル)メチルスルフィニル]-1H-ベンズイミダゾール(化合物2)を用いた腸溶錠も同様に製造する。

※物2の腸溶錠について、実験例1、実験例2と同様の試験を行うと、いずれの錠剤においても良好な保存安定性と、溶出特性の改善効果が得られる。

【0033】実験例3

参考例2、実施例3で得られるランソプラゾールの腸溶錠および参考例3、実施例4で得られる化合物1、化合*

【0034】実施例5

オメプラゾールの安定化に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を用いた下記組成の基錠を、実施例2に準じて湿式造粒法で製造した。

基錠

オメプラゾール	20.0mg
---------	--------

19	20
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	10.0mg
乳糖	95.7mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	7.5mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

計 135.0mg

この基錠に下記組成のアンダーコーティング1、アンダーコーティング2および腸溶コーティングを実施例2に*10

アンダーコーティング1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.2mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0.3mg
タルク	0.1mg
精製水	(23.0mg)

計 1.6mg

アンダーコーティング2

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.1mg
酸化チタン	1.0mg
タルク	0.1mg
精製水	(56.0mg)

計 4.2mg

腸溶コーティング

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	2.9mg
セタノール	0.1mg
タルク	0.2mg
エタノール	(35.0mg)
精製水	(10.0mg)

計 3.2mg

合 計 144.0mg

【0035】一方、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物の代わりに水酸化マグネシウム、酸化マグネシウムまたは水酸化カルシウムをそれぞれ用いて湿式造粒法で基錠を製造した後、同様にフィルムコーティングを施して腸溶錠を得た。以上のようにして得られた腸溶錠を、50℃、75%RH、1週間または40℃、7%RH

※5%RH、2週間保存した後、日本薬局方に準じて、試験液に第2液を用い、補助盤を使用せずに、錠剤の崩壊時間を測定した。その結果を表3に示す。

【0036】

【表3】

表 3

安定化剤	崩壊時間(分)		
	初期値	50℃, 75%RH, 1 週間	40℃, 75%RH, 2 週間
本発明 水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	4.0	3.5	3.9

対照	水酸化マグネシウム	3.0	29.0	7.5
〃	酸化マグネシウム	25.0	30以上	30 以上
〃	水酸化カルシウム	20.0	22.0	30 以上

【0037】水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を用いた本発明の腸溶錠は、調製時（初期）および高温加湿保存下ともに良好な崩壊性を示した。一方、水酸化マグネシウムを用いたものは、高温加湿下で、著しく崩壊性が悪化した。また、酸化マグネシウム、水酸化カルシウムを用いた腸溶錠は調製時点から崩壊性が悪かった。

* 【0038】実施例6

下記組成物を練合機に取り、約20分間混合した後、適量の精製水を加えて練合し、押し造粒機（スクリーン径1.0mm）で造粒した後、マルメライザー（富士パウダル製）で球状の顆粒を得る。この顆粒を流動乾燥機中で給気温度50℃で約30分間乾燥し、篩を用いて14〜24メッシュの核顆粒を得た。

オメガラゾール	5.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	5.0mg
リン酸三ナトリウム ($\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$)	0.5mg
結晶セルロース	4.0mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	4.0mg
ヒドロキシプロピルセルロース	0.5mg
マンニット	56.0mg

計

75.0mg

【0039】得られた核顆粒に下記組成のコーティングを施し、腸溶性の顆粒を得た。アンダーコーティング1、2は流動噴霧乾燥機（大川原製）中で給気温度75℃

※℃、排気温度45℃で行い、腸溶コーティングは給気温度65℃、排気温度40℃でコーティングを行った。

核顆粒	75.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	1.5mg
タルク	0.5mg
精製水	(64.5mg)

計

5.5mg

アンダーコーティング2	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.5mg
酸化チタン	2.5mg
タルク	0.5mg
精製水	(64.5mg)

計

6.5mg

腸溶コーティング	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	10.7mg
セタノール	0.5mg
タルク	1.8mg
メチレンクロライド	(33.0mg)
エタノール	(86.0mg)
精製水	(33.0mg)

計

13.0mg

【0040】参考例4

★ム・炭酸水素ナトリウム共沈物とリン酸三ナトリウムの実施例6において、核顆粒に配合した水酸化アルミニウム★50 代わりにマンニットを用いて実施例6と同様に核顆粒を

23

調整した。次に、アンダーコーティング1に配合した水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物の代わりにタルクを追加配合した以外は実施例6と同様にしてコーティングを行い、オメブラゾールの腸溶顆粒を得た。
【0041】実験例4

実施例6および参考例4で得たオメブラゾールの腸溶顆*

表 4

24

*粒をガラスビンに入れ、60℃密栓または40℃、75%RH開放の条件下に2週間保存した。その外観変化を表4に示す。

【0042】

【表4】

	開始時	60℃密栓	40℃、75%開放
実施例6	白	白	白
参考例4	淡褐	褐	褐

【0043】表4から明らかなように、核顆粒に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物と緩衝剤、かつアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物を添加した実施例6の腸溶顆粒は過酷条件下においても外観の変化がみられなかった。

【0044】実施例7

下記組成のうちオメブラゾール、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、乳糖、カルボキシメチルス※

※ターチナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびヒドロキシプロピルセルロースを均一に混合し、それにピロリン酸ナトリウムを溶解した適量の精製水を加えて、練合を行った後、流動乾燥機中で50℃、30分間乾燥した。乾燥した造粒末を24メッシュの篩で整粒し、ステアリン酸マグネシウムを加え混合後、ロータリー式打錠機で1錠当たり135mgの錠剤（基錠）を製造した。

オメブラゾール	20.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	20.0mg
ピロリン酸ナトリウム	2.0mg
乳糖	83.2mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	8.0mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

合 計

135.0mg

【0045】得られた錠剤（基錠）に下記組成物のコーティングを施して、腸溶錠を得た。アンダーコーティング1、2はハイコーター（フロイント産業）を用い、給★

★気温度70℃、排気温度40℃、パン回転数13rpmでコーティングを施した。腸溶コーティングは給気温度55℃、排気温度37℃でコーティングを行った。

基錠	135.0mg
アンダーコーティング1	
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.4mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0.4mg
タルク	0.1mg
精製水	(23.0mg)

計

1.9mg

アンダーコーティング2

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.1mg
酸化チタン	1.0mg
精製水	(56.0mg)

計

4.1mg

腸溶コーティング

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	3.1mg
------------------------	-------

(14)

特開平5-255088

25	26
セタノール	0.2mg
タルク	0.2mg
エタノール	(35.0mg)
精製水	(10.0mg)
計	3.5mg

合 計

144.5mg

【0046】このようにして得られたオメブラゾールの腸溶錠について、25℃、85%RHおよび40℃、82%RHの条件下でそれぞれ2週間保存した後の日本薬局方第2液(pH約6.8)における溶出率を測定した。その結果を図5と図6に示す。図5、6から明らかに、水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共*

*沈物と緩衝剤(ピロリン酸ナトリウム)を用いた本発明の腸溶錠は、高温加湿下に保存しても調製時と変わらない、良好な溶出性を示した。

【0047】実施例8

下記組成からなるオメブラゾールの腸溶錠を実施例7の方法に準じて製造する。

基錠

オメブラゾール	20.0mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	13.0mg
ピロリン酸ナトリウム	2.0mg
乳糖	83.0mg
カルボキシメチルスターチナトリウム	8.0mg
ラウリル硫酸ナトリウム	0.3mg
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg

計

135.0mg

アンダーコーティング1

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	1.4mg
水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物	0.4mg
タルク	0.1mg
精製水	(23.0mg)

計

1.9mg

アンダーコーティング2

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3.1mg
酸化チタン	1.0mg
精製水	(56.0mg)

計

4.1mg

腸溶コーティング

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	3.1mg
セタノール	0.2mg
タルク	0.2mg
エタノール	(35.0mg)
精製水	(10.0mg)

計

3.5mg

合 計

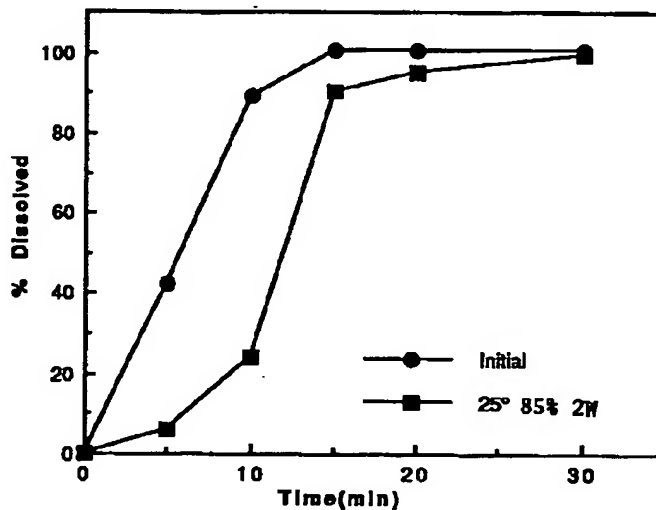
144.5mg

得られたオメブラゾール腸溶錠について、保存下における安定性試験および溶出試験を行ったところ、良好な保※50 【0048】

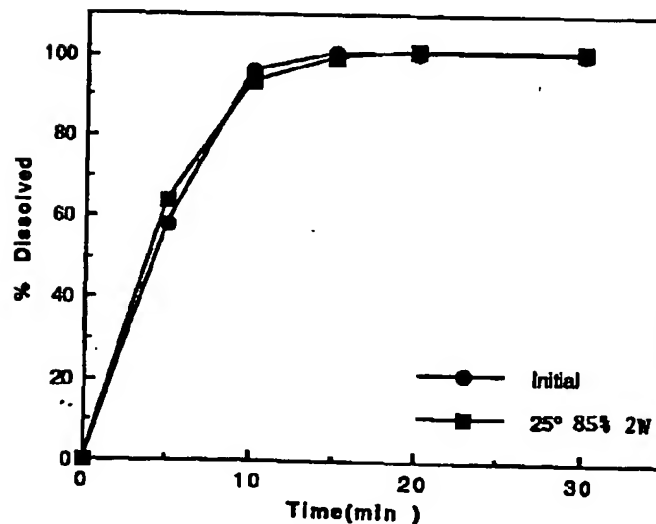
※存安定性と高い溶出率が得られる。

【発明の効果】抗潰瘍作用を有する酸に不安定なベンズイミダゾール系化合物を含む核部分、1～2層からなるアンダーコーティング層および腸溶性コーティング層からなる腸溶製剤において、核部分および／またはアンダーコーティング層に水酸化アルミニウム・炭酸水素ナトリウム共沈物、または前者に緩衝剤を配合させることにより、長期にわたって着色しないなど保存安定性が極めて良好で、かつ過酷な条件下における長期保存においても、溶出性が悪化しない安定な抗潰瘍剤含有製剤を得ることができる。さらに、本発明製剤は皮膜形成性にすぐれ、製造時における不良品を抑えることができる。これらのことから、従来の製剤に比べてよりすぐれた特性を有する製剤が得られた。

【図1】



【図2】



【図面の簡単な説明】

【図1】参考例1で得られたオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

【図2】実施例2で得られた本発明のオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

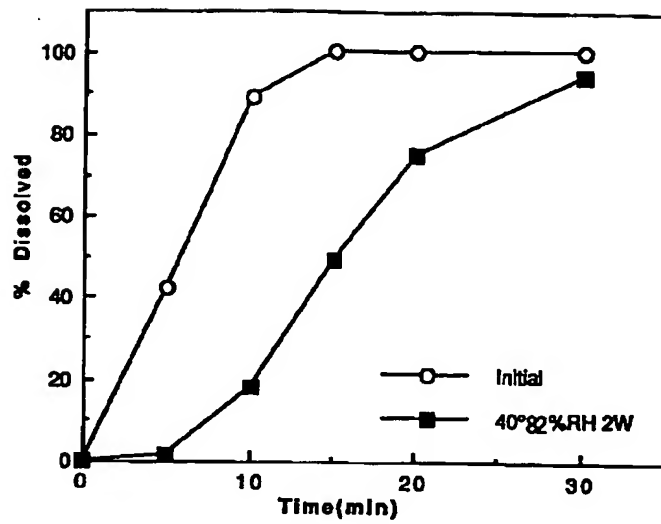
【図3】参考例1で得られたオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

【図4】実施例2で得られた本発明のオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

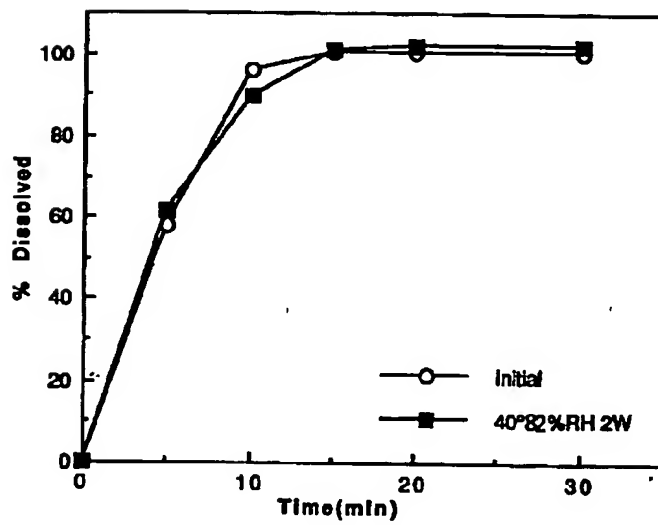
【図5】実施例7で得られた本発明のオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

【図6】実施例7で得られた本発明のオメプラゾール錠剤の溶出プロファイルを示した図である。

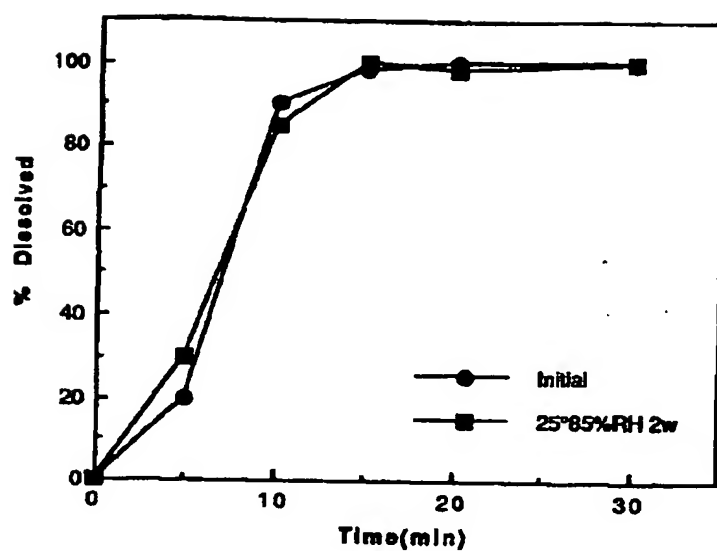
【図3】



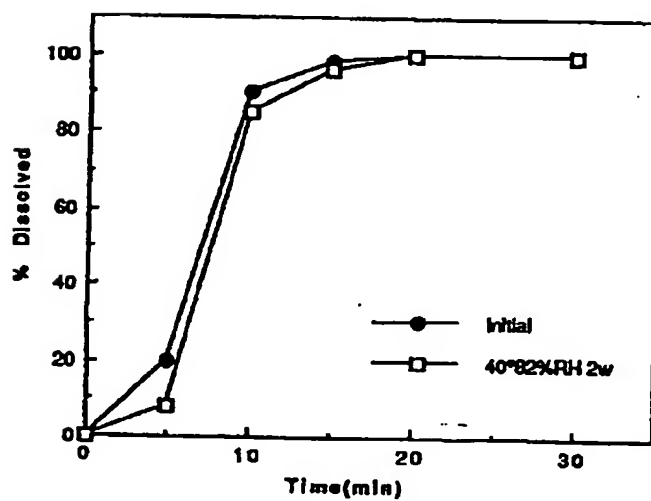
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁵
A 6 1 K 31:195)

識別記号

庁内整理番号
8413-4C

F I

技術表示箇所

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

DETAILED DESCRIPTION

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Industrial Application] This invention relates to the antiulcer drug content pharmaceutical preparation with which stability and elution nature have been improved.

[0002]

[Description of the Prior Art] 2-[(2-pyridyl) methyl sulfinyl] benzimidazole system compound (a benzimidazole system compound may only be called hereafter) which has H⁺-K⁺ATPase inhibitory action is useful as an antiulcer drug which controls gastric-acid secretion powerfully. Since it is powerful and continuous, the operation is the histamines H₂, such as cimetidine. It is observed as an antiulcer drug of the next generation which changes to an acceptor antagonist. Especially the gastric-acid secretion depressant action of the benzimidazole system compound indicated by JP,54-141783,A, JP,61-50978,A, JP,1-6270,A, etc. is powerful, and the usefulness on clinical is checked.

[0003] However, the stability of these benzimidazole system compound is bad, unstable, and from acidity, in the water solution of a neutral region, it decomposes promptly and it is colored remarkably. [as opposed to / at a solid state / temperature, humidity, and light] Moreover, in pharmaceutical preparation, such as a tablet, a fine grain agent, a granule, a capsule, and powder, it is influenced by the other components under pharmaceutical preparation formula, and becomes unstable, and a daily content fall and a tinctorial change arise. Furthermore, in performing coating to a tablet and a granule among these pharmaceutical preparation, combination nature with enteric bases (cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethyl cellulose acetate succinate, methacrylic acid, an acrylic-acid copolymerization object, etc.) is also bad, and it produces a content fall and coloring. Thus, although combination of other components and coating of an enteric coated medicine were required in order to have manufactured the pharmaceutical preparation for taking orally of a benzimidazole system compound, for the ***** reason, pharmaceutical-preparation-izing was difficult for stability in the bad influence as mentioned above. Therefore, in pharmaceutical-preparation-izing these compounds in an internal use gestalt, it is necessary to stabilize these appropriately.

[0004] In order to obtain the stable pharmaceutical preparation of the benzimidazole system compound which has an antiulcer action until now, the method of contacting the basic mineral salt (heavy magnesium carbonate, a magnesium oxide, a precipitated calcium carbonate, calcium hydroxide, etc.) of magnesium and/or calcium to a benzimidazole system compound as a stabilizing agent at homogeneity is learned (JP,3-38247,B). According to JP,3-38247,B, the appearance of the pharmaceutical preparation under preservation and change of a content (survival rate) are measured, there is also no appearance change, and it is reported that the content was also stable. However, when this invention persons manufactured the enteric coated tablet of omeprazole according to the approach of a publication in the official report and performed the soundness test, under the effect of an enteric coating agent, coloring and a content fall were remarkable and it checked that pharmaceutical preparation stable enough was not obtained. Moreover, although the constituent which contains 5% of the weight or more of an alkali (the hydroxide of alkali metal, alkaline earth metal, or the metal chosen from the group which consists of

aluminum, or salt with inorganic weak acid) to a benzimidazole derivative is indicated by JP,62-283964,A and the result (the amount of survival) of preservation stability is reported, when an enteric coating agent is covered to this, it is clear like the above that a stable enteric coated preparation is not obtained.

[0005] On the other hand, as new pharmaceutical preparation which solved these troubles, by JP,62-258320,A ** In the oral physic pharmaceutical preparation which consists of a middle enveloping layer which consists of one or more layers on it, and three layers of ** enteric coat the nucleus part containing an active ingredient, and ** -- Into a nucleus part, an alkali compound (a magnesium oxide, magnesium hydroxide, etc.), To a middle enveloping layer, and a pH buffer nature alkali compound [magnesium oxide, the enteric new physic pharmaceutical preparation for oral administration which makes it come to contain magnesium-hydroxide or nature of composite (aluminum₂O₃, 6 MgO-CO₂ and 12H₂O, or MgO and aluminum₂O₃, 2SiO₂ and nH₂O, and n -- less than two -- for it to be nonintegral)] is indicated. The description is for this pharmaceutical preparation to make a nucleus part contain an alkali compound, and have the middle enveloping layer which contains pH buffer nature alkali compound between a nucleus part and an enteric coat further. These people choose a magnesium hydroxide as best alkali compound out of this, choose synthetic hydrotalcite as an interlayer's pH buffer nature alkali compound, and are manufacturing and selling stable omeprazole pharmaceutical preparation. However, in this tablet, film-forming [that] was bad in the manufacture process of the 1st middle enveloping layer and the 2nd middle enveloping layer, exfoliation arose partially, and the coat suffered a loss with the impact under manufacture for brittleness, and that the imperfect thing of the middle enveloping layer concerned is intermingled arose. Consequently, the enteric coat contacted the core tablet directly and the problem that the defect lock which browned partially mixed arose. Furthermore, when this pharmaceutical preparation was saved under high-humidity/temperature, it also had the trouble of causing collapse delay of a tablet and elution aggravation. therefore -- although it is the pharmaceutical preparation with which stability was improved in this way -- the inside of the production process -- if -- the present condition is that are easy to come out of a defective, and strict water vaporproofing packaging is performed in a circulation process, and it is not economically desirable. Desire of the development of the pharmaceutical preparation which has the property which could perform the coating process at the time of manufacture smoothly, and was excellent also in the point of moisture resistance and elution nature as well as good preservation stability from the above point is carried out.

[0006]

[Means for Solving the Problem] When this invention persons inquired wholeheartedly in view of such a situation using various matter for the purpose of developing the more useful pharmaceutical preparation of an unstable benzimidazole system compound in the acid which has an antiulcer action, they came to complete a header and this invention for the ability of the above-mentioned technical problem to be solved as a stabilizing agent by blending a buffer for an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate further at it.

[0007] Namely, this invention covers a 1 - two-layer undershirt coating layer into the nucleus part which contains unstable 2-[(2-pyridyl) methyl sulfinyl] benzimidazole system compound in the acid which has (1) antiulcer action. Furthermore, it sets to the enteric coated preparations which come to cover enteric coating on it. The enteric coated preparations with which the stability and elution nature which are characterized by combining an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate with a nucleus part and/or an undershirt coating layer have been improved, And a 1 - two-layer undershirt coating layer is covered into the nucleus part which contains unstable 2-[(2-pyridyl) methyl sulfinyl] benzimidazole system compound in the acid which has (2) antiulcer actions. Furthermore, it is related with the enteric coated preparations characterized by making a nucleus part and/or an undershirt coating layer blend an aluminum hydroxide, a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, and a buffer as a stabilizing agent in the enteric coated preparations which come to cover enteric coating on it.

[0008] In this invention, 2-[(2-pyridyl) methyl sulfinyl] benzimidazole system compound unstable in the acid which has an antiulcer action the compound specifically indicated by said each open official report etc. -- it is -- for example, omeprazole (5-methoxy-2-[[4-methoxy -3, 5-dimethyl-2-pyridyl] methyl])

sulfinyl]-1H-benzimidazole) lansoprazole (2-[[[3-methyl-4-(2, 2, and 2-trifluoroethoxy)-2-pyridyl] methyl] sulfinyl]-1H-benzimidazole) 2-[[4-(3-methoxy propoxy)-3-methyl-2-pyridyl] methyl sulfinyl]-1H-benzimidazole 2-[(3, 5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl) methyl sulfinyl]-1H-benzimidazole 6-methyl-2-[(3-methyl-2-pyridyl) methyl sulfinyl]-1H-benzimidazole-5-carboxylic-acid methyl, 5-methyl-2-[(3, 5-dimethyl-2-pyridyl) methyl sulfinyl]-1H-benzimidazole 2-[(4-methoxy-2-pyridyl) methyl sulfinyl]-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazole 2-[(4-methoxy-3-methyl-2-pyridyl) methyl sulfinyl]-5-trifluoromethyl-1H-benzimidazole 2-[(5-ethyl-4-phenoxy-2-pyridyl) methyl sulfinyl]-5-methoxy-1H-benzimidazole 5 - Methoxy-2-[(4-phenoxy-2-pyridyl) methyl sulfinyl]-1H-benzimidazole 2-[(3-methyl-4-(2-(N-benzyl-N-methylamino) ethoxy)-2-pyridyl) methyl sulfinyl]-1H-benzimidazole 2- [3-methyl-4-] the (2-morpholino ethoxy)-2-pyridyl methyl sulfinyl]-1H-benzimidazole or 2- [(3-methyl-4- (2- (1 --))) 2, 3, the 4-tetrahydroisoquinoline-2-IRU ethoxy-2-pyridyl methyl sulfinyl]-1H-benzimidazole, etc. are raised, and a nucleus part is made to contain preferably 1-50mg 5-30mg for said compound as an active principle.

[0009] To the benzimidazole system compound 1 weight section, the loadings of the aluminum hydroxide and sodium-hydrogencarbonate coprecipitate in a nucleus part are not limited to this, although 0.1 - 20 weight section is the desirable range. The above-mentioned stabilizing agent can be added with lubricant, such as surfactants, such as disintegrator, such as binders, such as excipients, such as the additive currently used widely on medicine manufacture, for example, a lactose, mannite, corn starch, and crystalline cellulose, and hydroxypropylcellulose, hydroxypropylcellulose, carboxy-methyl-starch sodium (trade name: an EKUSU pro tab, Kimura industry), and carboxymethyl-cellulose calcium, sodium lauryl sulfate, and TSUIN 80 (trade name), magnesium stearate, and talc, etc. As disintegrator, carboxy-methyl-starch sodium is desirable.

[0010] Since the aluminum hydroxide and sodium-hydrogencarbonate coprecipitate which is the stabilizing agent of this invention are very poorly soluble at water, the stability can be raised by using a water-soluble buffer together in response to the effect of the acidity or alkalinity (pH) of pharmaceutical manufacturing raw materials, such as a benzimidazole system compound or various excipients, a thickening agent, and lubricant, at the time of wet agglomeration, when stabilization of a benzimidazole system compound is inadequate. As a buffer, the sodium tartrate, sodium acetate, a sodium hydrogencarbonate, a sodium carbonate, sodium polyphosphate, potassium polyphosphate, the potassium phosphate, a sodium pyrophosphate, a potassium pyrophosphate, disodium hydrogenphosphate, phosphoric-acid 3 sodium, or phosphoric-acid 3 potassium is mentioned. Moreover, to the benzimidazole system compound 1 weight section, although the loadings are range where a buffer 0.01 - 2 weight sections are desirable, they are not limited to this.

[0011] Although the nucleus part of the pharmaceutical preparation by this invention is obtained a benzimidazole system compound, the aluminum hydroxide and sodium-hydrogencarbonate coprecipitate which are a stabilizing agent or said compound, a buffer, and by adding the above-mentioned additive as occasion demands further, and mixing with homogeneity, the mixing approach may mix with an additive beforehand what mixed with the stabilizing agent at the benzimidazole system compound, for example, and may add a stabilizing agent to what mixed with the additive with the benzimidazole system compound. Obtained mixture is made into a particulate matter by wet granulation, subsequently it tablets, and the basic tablet for tablets is obtained. Or after carrying out wet kneading of the mixture, it can corn using an extrusion granulating machine, and subsequently it can consider as the nucleus granulation for granules with the Malmo riser (product made from Fuji PAUDARU).

[0012] Thus, a 1 - two-layer undershirt coating layer can be covered on the obtained nucleus part (a basic tablet, nucleus granulation), and an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate or said compound, and a buffer can be combined as a stabilizing agent into an undershirt coating layer. As an agent for undershirt coatings, sugar, such as a polymer, a water-soluble polymer in which approve on the medicine manufacture preferably chosen from the hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropylcellulose, a polyvinyl pyrrolidone, gelatin, etc., and it deals or white soft sugar, mannite, and a lactose, is used, and, otherwise, additives, such as talc, titanium oxide, and light anhydrous silicic acid, can be added. As for an undershirt coating layer, consisting of two-layer is desirable, and it is more

desirable that the undershirt coating layer of the side near a nucleus part consists of additives, such as an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, a polymer or sugar, and talc, and the undershirt coating layer of the side near an enteric coat consists of additives, such as talc, a polymer or sugar, and if needed. To the nucleus partial 100 weight section, although the loadings of the stabilizing agent in an undershirt coating layer are range where 0.01 - 10 weight section is desirable, they are not limited to this.

[0013] Thus, it can consider as enteric coated preparations by covering enteric coating in the obtained pharmaceutical preparation middle article. As enteric coating, cellulose acetate phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, hydroxymethyl cellulose acetate succinate, methacrylic acid, an acrylic-acid copolymerization object (trade name: OI-DORAGITTO), etc. are used, and a plasticizer, a lustering agent, etc. can be added.

[0014] As mentioned above, in the pharmaceutical preparation which consists of three layers, a nucleus part, an undershirt coating layer, and an enteric coating layer, even if it is important for a nucleus part and/or an undershirt coating layer to combine the aluminum hydroxide and sodium-hydrogencarbonate coprecipitate which is antacid and it lacks which requirements for a configuration, the target pharmaceutical preparation is not obtained. That is, even if a hydrophilic property increases, and the collapsibility of a nucleus part increases, consequently it saves under an elevated temperature and the severe conditions under humidification for a long period of time by making a nucleus part contain porous aluminum hydroxide and sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, aggravation of elution nature is not produced. If the magnesium hydroxide blended with the nucleus part is added in the undershirt coating layer of the pharmaceutical preparation of JP,62-258320,A, it will have a bad influence on an enteric coated medicine coating layer. In order to avoid it, synthetic hydrotalcite is used for the undershirt coating layer in the best pharmaceutical preparation of the invention. On the other hand, in the invention in this application, the aluminum hydroxide and sodium-hydrogencarbonate coprecipitate blended with the nucleus part are added in an undershirt coating layer. If it does so, the plasticity of the film by the agents for undershirt coatings (hydroxypropyl methylcellulose etc.) is good as compared with the case where other pH buffer nature alkali compounds, such as synthetic hydrotalcite, are added. When slipping in the manufacture process of undershirt coating becomes good and an impact decreases, deficit generating of the film is controlled, consequently a poor browning lock stops moreover, arising by adding this aluminum hydroxide, sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, and talc. In addition, since an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate have strong counteraction to an acid, it makes it possible to suppress completely the effect of an enteric coating agent to a nucleus part.

[0015] The enteric tablet and granule which are the dosage forms which fitted internal use as mentioned above can be obtained, and a capsule can be filled up with a granule, and it can consider as a capsule. Thus, the obtained pharmaceutical preparation has the following descriptions.

(1) even if saved under a severe condition for a long period of time -- an exterior -- aggravation is not seen at all but there is also almost no fall of a benzimidazole system compound content.

(2) Collapsibility is good for the bottom of elevated-temperature humidification, and aggravation of elution nature does not take place.

(3) Excel in film-forming [of an undershirt coating layer]. Therefore, the defective in a production process decreases and it leads to cost reduction.

(4) A package of a product is mitigable. Moreover, the stability after opening in a chemist's shop etc. can be guaranteed now for a long time.

[0016] The pharmaceutical preparation of this invention has the outstanding gastric-acid secretion depressant action and the outstanding antiulcer action, and can use them for the therapy of the digestive organ ulcer of mammalian including Homo sapiens etc.

[0017]

[Example] Although the example of reference, an example, and the example of an experiment are raised to below and this invention is explained to it in more detail, this invention is not limited to these.

[0018] The magnesium hydroxide was manufactured as follows according to the approach given [the

enteric coated tablet using synthetic hydrotalcite as a stabilizing agent in an undershirt coating layer] in JP,62-258320,A, as a stabilizing agent in example of reference 1 basic tablet. The tablet which contains a magnesium hydroxide as omeprazole 20mg and an alkali compound per 135mg of tablets was manufactured with the rotary system tableting machine. Thus, the second layer undershirt coating was performed with the undershirt coating liquid which consists only of hydroxypropyl methylcellulose first pass undershirt coating and on it with the undershirt coating liquid which consists of hydroxypropyl methylcellulose which contains the obtained tablet (basic tablet) 0.3mg of synthetic hydrotalcite, the enteric coating liquid which subsequently consists of hydroxypropylmethylcellulose phthalate performed enteric coating, and the enteric-coated-tablets agent was obtained.

[0019] After adding and kneading the purified water of optimum dose after taking the example 1 following constituent to a kneading machine and mixing for about 20 minutes, and coming with an extrusion granulating machine (1.0mm of diameters of a screen), spherical granulation is obtained with the Malmo riser (product made from Fuji PAUDARU). This granulation was dried for 30 minutes by 50 degrees C of charge air temperatures by the fluidized-drying in a plane, and the nucleus granulation of 14-24 meshes was obtained using the screen.

Omeprazole 5.0mg An aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 5.0mg Crystalline cellulose 4.0mg Hydroxypropylcellulose 4.0mg Hydroxypropylcellulose 0.5mg Mannite 56.5mg ----- meter 75.0mg [0020] Coating of the following presentation was performed to the obtained nucleus granulation, and enteric granulation was obtained. Performing undershirt coatings 1 and 2 in the flow spray drier (made in Okawara) with the charge air temperature of 75 degrees C, and the exhaust-gas temperature of 45 degrees C, enteric coating performed coating with the charge air temperature of 65 degrees C, and the exhaust-gas temperature of 40 degrees C.

Nucleus granulation 75.5mg Undershirt coating 1 Hydroxypropyl methylcellulose 3.5mg An aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 1.5mg Talc 0.5mg Purified water (64.5mg)

----- The total 5.5mg Undershirt coating 2 Hydroxypropyl methylcellulose 3.5mg Titanium oxide 2.5mg Talc 0.5mg Purified water (64.5mg)

----- The total 6.5mg Enteric coating Hydroxypropylmethylcellulose phthalate 10.7mg Cetanol 0.5mg Talc 1.8mg Methylene chloride (33.0mg)

Ethanol (86.0mg)

Purified water (33.0mg)

----- Total 13.0mg [0021] After having mixed omeprazole, an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, a lactose, carboxy-methyl-starch sodium, sodium lauryl sulfate, and the hydroxypropyl methylcellulose to homogeneity among the example 2 following presentations, adding the purified water of optimum dose to it and performing kneading, it dried for 30 minutes at a fluidized-drying in a plane and 50 degrees C of charge air temperatures. The particle size regulation of the dry end of granulation was carried out by the screen of 24 meshes, magnesium stearate was added, and the 135mg [per one lock] tablet (basic tablet) was manufactured with the rotary system tableting machine after mixing.

Omeprazole 20.0mg An aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 15.0mg Lactose 91.2mg Carboxy-methyl-starch sodium 7.5mg Sodium lauryl sulfate 0.3mg Hydroxypropyl methylcellulose 0.5mg Magnesium stearate 0.5mg ----- Total 135.0mg [0022]

Coating of the following presentation was performed to the obtained tablet (basic tablet), and the enteric coated tablets was obtained. The undershirt coatings 1 and 2 performed coating using the high coating machine (Freund Industrial make) by the charge air temperature of 70 degrees C, the exhaust-gas temperature of 40 degrees C, and pan engine-speed 15rpm. Enteric coating performed coating with the charge air temperature of 55 degrees C, and the exhaust-gas temperature of 37 degrees C.

A basic tablet 135.0mg Undershirt coating 1 Hydroxypropyl methylcellulose 1.2mg An aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 0.3mg Talc 0.1mg Purified water (23.0mg)

----- The total 1.6mg Undershirt coating 2 Hydroxypropyl methylcellulose 3.1mg Titanium oxide 1.0mg Talc 0.1mg Purified water (56.0mg)

----- The total 4.1mg Enteric coating Hydroxypropylmethylcellulose phthalate

2.9mg Cetanol 0.1mg Talc 0.2mg Ethanol (35.0mg)
Purified water (10.0mg)

----- Total 3.2mg----- ** Total 144.0mg [0023] About the enteric tablet obtained in the example 1 of example of experiment 1 reference, and the example 2 which is the formula of this invention, when a pharmaceutical preparation property and preservation stability were investigated, as shown in Table 1 and Table 2, the difference was not seen by both.

[0024]

[Table 1]

Table 1 Pharmaceutical preparation property ----- The example 1 of reference
An example 2 ----- Weight (mg) 143.0 144.0 diameters (mm) 7.13 7.13
thickness (mm) 3.23 3.24 degrees of hardness (kp) 13.0 14.0 ----- Collapse (JP
12) The 1st liquid (resistance of 2 hours after) Adaptation Adaptation The 2nd liquid 4.7 minutes 5.8
minutes ----- Elution (the 2nd liquid, a paddle method, 100rpm) 10-minute
89.3% 96% 20 minutes 100.4% 1-proof [100.3% -----] acidity or alkalinity
(the 1st liquid, a paddle method, 100rpm)
Chief remedy survival rate of 2 hours after 99.8% 99.9% ----- [0025]

[Table 2]

Table 2 Stability ----- The example 1 of reference Example 2 Preservation
conditions ----- Appearance Content (%) appearance Content (%) -----
----- The initial white of 99.7 White 99.7 ----- 40 degrees C, one-month
white 99.3 White 99.6 40 degrees C, two months White 100.0 White 99.5 -----
60 degrees C, two weeks White 99.3 White 99.5 60 degree C, one month White 99.5 White 99.2 -----
----- 40 degrees C, 75%RH, two-week white 99.3 white 99.5 40 degrees C, 75%RH,
one month White 99.3 White 99.3 ----- [0026] About the enteric coated tablets
of the omeprazole obtained in the example 1 of example of experiment 2 reference, and the example 2,
the rate of elution in the 2nd liquid (pH 6.8 [about]) of a Japanese pharmacopoeia after saving for two
weeks, respectively under the conditions of 25 degrees C, 85% and 40 degrees C, and 82%RH (relative
humidity) was measured. The result is shown in drawing 1 - drawing 4 . Aggravation of elution nature
with the enteric coated tablets of the example 1 of reference remarkable under 25 degrees C, 85%
(drawing 1) and 40 degrees C, and 82%RH (drawing 3) preservation was seen so that clearly from
drawing 1 and drawing 3 . On the other hand, in the enteric coated tablets of an example 2, aggravation
of elution nature was not accepted under two-week preservation of 25 degrees C, 85% (drawing 2) and
40 degrees C, and 82%RH (drawing 4) so that clearly from drawing 2 and drawing 4 .

[0027] The enteric coated tablets of the lansoprazole which consists of the example of reference 2
following presentation is manufactured according to the approach of the example 1 of reference.

Basic tablet Lansoprazole 20.0mg Magnesium hydroxide 10.0mg Lactose 73.5mg Carboxy-methyl-
starch sodium 5.0mg Sodium lauryl sulfate 0.2mg Hydroxypropylcellulose 0.8mg Magnesium stearate
0.5mg ----- The total 110.0mg Undershirt coating 1 Hydroxypropyl
methylcellulose 1.0mg Synthetic hydrotalcite 0.2mg Talc 0.1mg Purified water (20.0mg)

----- The total 1.3mg Undershirt coating 2 Hydroxypropyl methylcellulose
2.6mg Titanium oxide 0.8mg Talc 0.1mg Purified water (45.0mg)

----- The total 3.5mg Enteric coating Hydroxypropylmethylcellulose phthalate
2.5mg Cetanol 0.1mg Talc 0.1mg Ethanol (30.0mg)
Purified water (8.5mg)

----- Total 2.7mg----- ** Total 117.5mg [0028] The
enteric coated tablets of the 2-[(3, 5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl) methyl sulfinyl]-1H-benzimidazole
(a compound 1 is called) which consists of the example of reference 3 following presentation is
manufactured according to the approach of the example 1 of reference.

Basic tablet Compound 1 20.0mg Magnesium hydroxide 20.0mg Lactose 31.0mg

Hydroxypropylcellulose 8.0mg Hydroxypropylcellulose 0.7mg Magnesium stearate 0.3mg -----
----- The total 80.0mg Undershirt coating 1 Hydroxypropyl methylcellulose 0.8mg Synthetic

hydrotalcite 0.15mg Talc 0.05mg Purified water (20.0mg)

----- The total 1.0mg Undershirt coating 2 Hydroxypropyl methylcellulose 2.4mg Talc 0.1mg Purified water (45.0mg)

----- The total 2.5mg Enteric coating Hydroxypropylmethylcellulose phthalate 2.0mg Cetanol 0.8mg Talc 0.7mg Ethanol (30.0mg)

Purified water (8.5mg)

----- Total 3.5mg----- ** Total 87.0mg [0029] It replaces with a compound 1 and the enteric coated tablets using the 2-[[4-(3-methoxy propoxy)-3-methyl-2-pyridyl] methyl sulfinyl]-1H-benzimidazole (compound 2) is manufactured similarly. [0030] The enteric coated tablets of the lansoprazole which consists of the example 3 following presentation is manufactured according to the approach of an example 2.

Basic tablet Lansoprazole 20.0mg An aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 10.0mg Lactose 73.5mg Carboxy-methyl-starch sodium 5.0mg Sodium lauryl sulfate 0.2mg Hydroxypropylcellulose 0.8mg Magnesium stearate 0.5mg ----- The total 110.0mg Undershirt coating 1 Hydroxypropyl methylcellulose 1.0mg An aluminum hydroxide and sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 0.2mg Talc 0.1mg Purified water (20.0mg)

----- The total 1.3mg Undershirt coating 2 Hydroxypropyl methylcellulose 2.6mg Titanium oxide 0.8mg Talc 0.1mg Purified water (45.0mg)

----- The total 3.5mg Enteric coating Hydroxypropylmethylcellulose phthalate 2.5mg Cetanol 0.1mg Talc 0.1mg Ethanol (30.0mg) Purified water (8.5mg)

----- Total 2.7mg----- ** Total 117.5mg [0031] The enteric coated tablets of the 2-[(3, 5-dimethyl-4-methoxy-2-pyridyl) methyl sulfinyl]-1H-benzimidazole (compound 1) which consists of the example 4 following presentation is manufactured according to the approach of an example 2.

Basic tablet Compound 1 20.0mg An aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 20.0mg Lactose 31.0mg Hydroxypropylcellulose 8.0mg Hydroxypropylcellulose 0.7mg Magnesium stearate 0.3mg ----- A meter 80.0mg Undershirt coating 1 Hydroxypropyl methylcellulose 0.8mg An aluminum hydroxide and sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 0.15mg Talc 0.05mg Purified water (20.0mg)

----- The total 1.0mg Undershirt coating 2 Hydroxypropyl methylcellulose 2.4mg Talc 0.1mg Purified water (45.0mg)

----- The total 2.5mg Enteric coating Hydroxypropylmethylcellulose phthalate 2.0mg Cetanol 0.8mg Talc 0.7mg Ethanol (30.0mg) Purified water (8.5mg)

----- Total 3.5mg----- ** Total 87.0mg [0032] It replaces with a compound 1 and the enteric coated tablets using the 2-[[4-(3-methoxy propoxy)-3-methyl-2-pyridyl] methyl sulfinyl]-1H-benzimidazole (compound 2) is manufactured similarly. [0033] About the enteric coated tablets of the compound 1 obtained in the enteric coated tablets of the lansoprazole obtained in the example 2 of example of experiment 3 reference, and the example 3 and the example 3 of reference, and the example 4, and a compound 2, if the same trial as the example 1 of an experiment and the example 2 of an experiment is performed, also in which tablet, the improvement effect of good preservation stability and an elution property will be acquired.

[0034] The basic tablet of the following presentation which used the aluminum hydroxide and the sodium-hydrogencarbonate coprecipitate for stabilization of example 5 omeprazole was manufactured by wet granulation according to the example 2.

Basic tablet Omeprazole 20.0mg An aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 10.0mg Lactose 95.7mg Carboxy-methyl-starch sodium 7.5mg Sodium lauryl sulfate 0.3mg Hydroxypropylcellulose 1.0mg Magnesium stearate 0.5mg ----- meter Coating was performed by the approach which applied the undershirt coating 1, the undershirt coating 2, and enteric coating of the following presentation in this basic tablet to the example 2 correspondingly

135.0 mg.

Undershirt coating 1 Hydroxypropyl methylcellulose 1.2mg An aluminum hydroxide and sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 0.3mg Talc 0.1mg Purified water (23.0mg)

----- The total 1.6mg Undershirt coating 2 Hydroxypropyl methylcellulose 3.1mg Titanium oxide 1.0mg Talc 0.1mg Purified water (56.0mg)

----- The total 4.2mg Enteric coating Hydroxypropylmethylcellulose phthalate 2.9mg Cetanol 0.1mg Talc 0.2mg Ethanol (35.0mg) Purified water (10.0mg)

----- Total 3.2mg----- ** Total 144.0mg [0035] On the other hand, after using the magnesium hydroxide, the magnesium oxide, or the calcium hydroxide instead of the aluminum hydroxide and the sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, respectively and manufacturing a basic tablet by wet granulation, film coating was performed similarly and the enteric coated tablets was obtained. 50 degrees C, 75%RH, one week or 40 degrees C, 75%RH, and after saving for two weeks, according to the Japanese pharmacopoeia, the 2nd liquid was used for test fluid for the enteric coated tablets obtained as mentioned above, and the decay time of a tablet was measured, without using a disk. The result is shown in Table 3.

[0036]

[Table 3]

Table 3----- Decay time (minute)

A stabilizing agent ----- Initial value 50 degrees C, 75%RH 40 degrees C, 75%RH, 1 Week 2 Week ----- This invention Aluminum-hydroxide - A sodium

hydrogencarbonate 4.0 3.5 3.9 A coprecipitate ----- Contrast Magnesium hydroxide 3.0 29.0 7.5 ** A magnesium oxide More than 25.030 30 It is a ** calcium hydroxide above. 20.0 22.0 30 Above ----- [0037] As for the enteric coated tablets of this

invention using an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, the bottom of the time of preparation (first stage) and elevated-temperature humidification preservation showed good collapsibility. On the other hand, the thing using a magnesium hydroxide is remarkable under elevated-temperature humidification, and collapsibility got worse. Moreover, the enteric coated tablets using a magnesium oxide and a calcium hydroxide had a preparation point in time to bad collapsibility.

[0038] After adding and kneading the purified water of optimum dose after taking the example 6 following constituent to a kneading machine and mixing for about 20 minutes, and coming with an extrusion granulating machine (1.0mm of diameters of a screen), spherical granulation is obtained with the Malmo riser (product made from Fuji PAUDARU). This granulation was dried for about 30 minutes by 50 degrees C of charge air temperatures by the fluidized-drying in a plane, and the nucleus granulation of 14-24 meshes was obtained using the screen.

Omeprazole 5.0mg An aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 5.0mg Phosphoric-acid 3 sodium ($\text{Na}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$) 0.5mg Crystalline cellulose 4.0mg Hydroxypropylcellulose 4.0mg Hydroxypropylcellulose 0.5mg Mannite 56.0mg ----- meter 75.0mg

[0039] Coating of the following presentation was performed to the obtained nucleus granulation, and enteric granulation was obtained. Performing undershirt coatings 1 and 2 in the flow spray drier (made in Okawara) with the charge air temperature of 75 degrees C, and the exhaust-gas temperature of 45 degrees C, enteric coating performed coating with the charge air temperature of 65 degrees C, and the exhaust-gas temperature of 40 degrees C.

Nucleus granulation 75.0mg Undershirt coating 1 Hydroxypropyl methylcellulose 3.5mg An aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 1.5mg Talc 0.5mg Purified water (64.5mg)

----- The total 5.5mg Undershirt coating 2 Hydroxypropyl methylcellulose 3.5mg Titanium oxide 2.5mg Talc 0.5mg Purified water (64.5mg)

----- The total 6.5mg Enteric coating Hydroxypropylmethylcellulose phthalate 10.7mg Cetanol 0.5mg Talc 1.8mg Methylene chloride (33.0mg) Ethanol (86.0mg)

Purified water (33.0mg)

----- Total 13.0mg [0040] In example of reference 4 example 6, mannite was used instead of aluminum-hydroxide and sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, and phosphoric-acid 3 sodium, and nucleus granulation was adjusted like the example 6. [which was blended with nucleus granulation] Next, except having carried out additional combination of the talc instead of the aluminum hydroxide and the sodium-hydrogencarbonate coprecipitate blended with the undershirt coating 1, coating was performed like the example 6 and the enteric granulation of omeprazole was obtained. [0041] The enteric granulation of the omeprazole obtained in example of experiment 4 example 6 and the example 4 of reference was put into the glass bottle, and it saved for two weeks under the condition of 60-degree-C sealing or 40 degrees C, and 75%RH disconnection. The appearance change is shown in Table 4.

[0042]

[Table 4]

Table 4 ----- At the time of initiation 60 degrees C is sealed. 40 degrees C is opened 75%. ----- The example 6 White White White Example 4 of reference Light ** ** *

[0043] As for the enteric granulation of the example 6 which added the aluminum hydroxide and the sodium-hydrogencarbonate coprecipitate into nucleus granulation at the aluminum hydroxide and the sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, the buffer, and the undershirt coating layer, change of an appearance was not seen under the severe condition so that clearly from Table 4.

[0044] After having mixed omeprazole, an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, a lactose, carboxy-methyl-starch sodium, sodium lauryl sulfate, and hydroxypropylcellulose to homogeneity among the example 7 following presentations, adding the purified water of optimum dose which dissolved the sodium pyrophosphate in it and performing kneading, 50 degrees C dried for 30 minutes by the fluidized-drying in a plane. The particle size regulation of the dry end of granulation was carried out by the screen of 24 meshes, magnesium stearate was added, and the 135mg [per one lock] tablet (basic tablet) was manufactured with the rotary system tableting machine after mixing.

Omeprazole 20.0mg An aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 20.0mg Sodium pyrophosphate 2.0mg Lactose 83.2mg Carboxy-methyl-starch sodium 8.0mg Sodium lauryl sulfate 0.3mg Hydroxypropylcellulose 1.0mg Magnesium stearate 0.5mg-----

** Total 135.0mg [0045] Coating of the following constituent was performed to the obtained tablet (basic tablet), and the enteric coated tablets was obtained. The undershirt coatings 1 and 2 performed coating using the high coating machine (Freund Industrial) by the charge air temperature of 70 degrees C, the exhaust-gas temperature of 40 degrees C, and pan engine-speed 13rpm. Enteric coating performed coating with the charge air temperature of 55 degrees C, and the exhaust-gas temperature of 37 degrees C.

A basic tablet 135.0mg Undershirt coating 1 Hydroxypropyl methylcellulose 1.4mg An aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 0.4mg Talc 0.1mg Purified water (23.0mg)

----- The total 1.9mg Undershirt coating 2 Hydroxypropyl methylcellulose 3.1mg Titanium oxide 1.0mg Purified water (56.0mg)

----- The total 4.1mg Enteric coating Hydroxypropylmethylcellulose phthalate 3.1mg Cetanol 0.2mg Talc 0.2mg Ethanol (35.0mg)

Purified water (10.0mg)

----- Total 3.5mg----- ** Total 144.5mg [0046] Thus, about the enteric coated tablets of the obtained omeprazole, the rate of elution in the 2nd liquid (pH 6.8 [about]) of a Japanese pharmacopoeia after saving for two weeks, respectively under the conditions of 25 degrees C, 85%RH and 40 degrees C, and 82%RH was measured. The result is shown in drawing 5 and drawing 6. The good elution nature which is not different from the time of preparation even if it saves an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, and the enteric coated tablets of this invention using a buffer (sodium pyrophosphate) under elevated-temperature humidification was shown so that clearly from drawing 5 and 6.

[0047] The enteric coated tablets of the omeprazole which consists of the example 8 following presentation is manufactured according to the approach of an example 7.

Basic tablet Omeprazole 20.0mg An aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 13.0mg Sodium pyrophosphate 2.0mg Lactose 83.0mg Carboxy-methyl-starch sodium 8.0mg Sodium lauryl sulfate 0.3mg Hydroxypropylcellulose 1.0mg Magnesium stearate 0.5mg -----
----- The total 135.0mg Undershirt coating 1 Hydroxypropyl methylcellulose 1.4mg An aluminum hydroxide and sodium-hydrogencarbonate coprecipitate 0.4mg Talc 0.1mg Purified water (23.0mg)

----- The total 1.9mg Undershirt coating 2 Hydroxypropyl methylcellulose 3.1mg Titanium oxide 1.0mg Purified water (56.0mg)

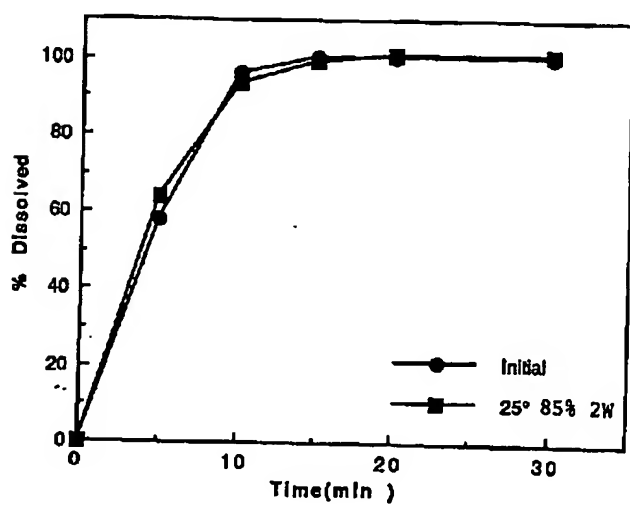
----- The total 4.1mg Enteric coating Hydroxypropylmethylcellulose phthalate 3.1mg Cetanol 0.2mg Talc 0.2mg Ethanol (35.0mg)
Purified water (10.0mg)

----- The total 3.5mg ----- ** Total When the stability test and elution test under preservation are performed about the omeprazole enteric coated tablets obtained 144.5mg, good preservation stability and the high rate of elution are obtained.

[0048]

[Effect of the Invention] In the enteric coated preparations which consist of the nucleus part which contains an unstable benzimidazole system compound in the acid which has an antiulcer action, an undershirt coating layer which consists of 1 - two-layer, and an enteric coating layer Preservation stability, such as not coloring over a long period of time by combining an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate with a nucleus part and/or an undershirt coating layer, and combining a buffer with the former, is very good. And also in the mothball under a severe condition, the stable antiulcer drug content pharmaceutical preparation with which elution nature does not get worse can be obtained. Furthermore, this invention pharmaceutical preparation is excellent in film-forming, and can suppress the defective at the time of manufacture. The pharmaceutical preparation which has the property which was more excellent compared with the conventional pharmaceutical preparation was obtained from these things.

[Translation done.]

Drawing selection Representative drawing

[Translation done.]

* NOTICES *

JPO and NCIPi are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
2. **** shows the word which can not be translated.
3. In the drawings, any words are not translated.

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] Enteric coated preparations with which the stability and elution nature which are characterized by combining an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate with a nucleus part and/or an undershirt coating layer in the enteric coated preparations which cover a 1 - two-layer undershirt coating layer into the nucleus part which contains unstable 2-[(2-pyridyl) methyl sulfinyl] benzimidazole system compound in the acid which has an antiulcer action, and come to cover enteric coating on it further have been improved.

[Claim 2] Pharmaceutical preparation according to claim 1 characterized by an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate being 0.1 - 20 weight sections to the 2-[(2-pyridyl) methyl sulfinyl] benzimidazole system compound 1 weight section in a nucleus part.

[Claim 3] Pharmaceutical preparation according to claim 1 whose loadings of the aluminum hydroxide and sodium-hydrogencarbonate coprecipitate in an undershirt coating layer are characterized by being 0.01 - 10 weight section to the nucleus partial 100 weight section.

[Claim 4] Pharmaceutical preparation according to claim 1 characterized by blending an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate, and talc with an undershirt coating layer.

[Claim 5] Enteric coated preparations with which the stability and elution nature which are characterized by making a nucleus part and/or an undershirt coating layer blend a buffer with an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate as a stabilizing agent in the enteric coated preparations which cover a 1 - two-layer undershirt coating layer on the nucleus part which contains unstable 2-[(2-pyridyl) methyl sulfinyl] benzimidazole system compound in the acid which has an antiulcer action, and come to cover enteric coating on it further have been improved.

[Claim 6] Pharmaceutical preparation according to claim 5 characterized by for an aluminum hydroxide and a sodium-hydrogencarbonate coprecipitate being 0.1 - 20 weight sections, and a buffer being 0.01 - 2 weight section to the 2-[(2-pyridyl) methyl sulfinyl] benzimidazole system compound 1 weight section.

[Claim 7] Pharmaceutical preparation according to claim 5 whose buffer is the sodium tartrate, sodium acetate, a sodium hydrogencarbonate, a sodium carbonate, sodium polyphosphate, potassium polyphosphate, a sodium pyrophosphate, a potassium pyrophosphate, disodium hydrogenphosphate, the potassium phosphate, phosphoric-acid 3 sodium, or phosphoric-acid 3 potassium.

[Translation done.]